



(19)

(11) Publication number: 2000319257 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 2000041005

(51) Intl. Cl.: C07D211/32 A61K 31/445 A61P 25/00
A61P 25/28 A61P 43/00

(22) Application date: 18.02.00

(30) Priority: 03.03.99 JP 11055754

(43) Date of application
publication: 21.11.00(84) Designated
contracting states:

(71) Applicant: EISAI CO LTD

(72) Inventor: TAKEUCHI YOSHIO
SHIBATA TETSUO
SUZUKI EMIKO
IIMURA YOICHI
OZASA TAKASHI
YAMANISHI YOSHIHARU
SUGIMOTO HACHIRO

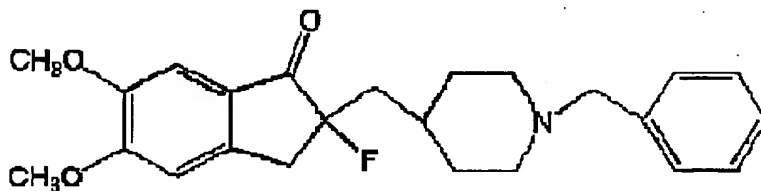
(74) Representative:

(54) 1-BENZYL-4-[(5,6-DIMETHOXY-2-FLUORO-1-INDANON)-2-YL METHYL PIPERIDINE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a novel compound useful as the medicine, concretely as the acetylcholine esterase inhibitor, more concretely as the medicine for prevention, treatment and improvement of senile dementia, cerebrovascular dementia or attention deficit polyergic disorder.

SOLUTION: This compound is 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy)-2-fluoro-1-indanon]-2-yl]methyl piperidine, shown by the formula. It can be obtained by, e.g. fluorinating 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methyl piperidine and, if necessary, making the product into the salt. The desired fluorinating agents include N-fluorobenzenesulfoneimide, and 3-cyclohexyl-2-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-1,1-dioxide-1,2-benzisothiazole. This compound is effective against senile dementia, especially Alzheimer's disease type one.



COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-319257

(P2000-319257A)

(43) 公開日 平成12年11月21日 (2000. 11. 21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
C 0 7 D 211/32		C 0 7 D 211/32	4 C 0 5 4
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 25/00	
25/28		25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 4 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-41005(P2000-41005)

(22) 出願日 平成12年2月18日 (2000. 2. 18)

(31) 優先権主張番号 特願平11-55754

(32) 優先日 平成11年3月3日 (1999. 3. 3)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

特許法第30条第1項適用申請有り

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 竹内 義雄

富山県射水郡小杉町南太閤山15-69

(72) 発明者 柴田 哲男

富山県射水郡小杉町南太閤山2-2 医薬
大宿舎5-104

(72) 発明者 鈴木 英美子

富山県富山市古沢738 グランドハイツ日
本海208

(72) 発明者 飯村 洋一

茨城県つくば市二の宮4-5-87

最終頁に続く

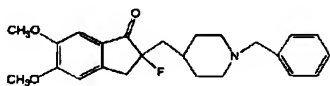
(54) 【発明の名称】 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メ
チルピペリジン

(57) 【要約】

【課題】 医薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、
各種老人性痴呆症、アルツハイマー型老年痴呆、脳血管
性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤と
して有用な新規化合物またその製造法を提供する。

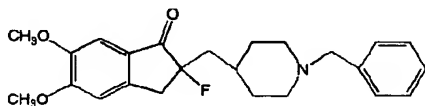
【解決手段】 下記化学式で表される1-ベンジル-4-
[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]
メチルピペリジンまたはその薬理学的に許容される塩。

【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化学式で表される1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンまたはその薬理学的に許容される塩。
【化1】



【請求項2】 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

【請求項3】 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤。

【請求項4】 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項3記載の予防・治療・改善剤。

【請求項5】 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンをフッ素化し、必要に応じて塩にすることを特徴とする、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンまたはその薬理学的に許容される塩の製造法。

【請求項6】 フッ素化剤がN-フルオロベンゼンスルホンイミド、3-シクロヘキシル-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2-ベンズイソチアゾールまたは2-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール 1,1-ジオキシドである、請求項5記載の1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンまたはその薬理学的に許容される塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、より具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害(ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disease)の予防・治療・改善剤として、各種老人性痴呆症としてさらに具体的にはアルツハイマー型老年痴呆の予防・治療・改善剤である有用な新規化合物、またその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆や脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害の治療法を確立することが渴望されている。これらの疾患の治療薬の開発は種々の方法から研究されているが、有力な方向として、これらの疾患は脳の

コリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際に臨床でも応用されている。代表的なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、塩酸ドネペジル[Donepezil Hydrochloride, 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩]、リバスティグミン[Rivastigmine, N-エチル-N-メチルカルバミン酸3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル]、メトリフオネート[Metrifonate, (2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)リン酸ジメチル]、塩酸タクリン[Tacrine Hydrochloride, 1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン]、臭化水素酸ガラントミン[Galanthamine Hydrobromide]、ネオスティグミン[Neostigmine]、フィソスチグミン[Physostigmine]などがある。

【0003】

【本発明が解決しようとする問題点】しかしこれらの薬剤の中で、実際に臨床で使用されて疾患に対する薬理効果が確認され、しかも副作用や投与回数観点からも十分な有用性が認められるのは塩酸ドネペジルのみであり、他のものは効果が十分でない、好ましくない副作用がある、1日の投与回数が多い、注射剤のみで経口投与不可など、何らかの欠点を有しており、塩酸ドネペジル以外には、ほとんど選択肢がないのが現状である。

【0004】上述のように塩酸ドネペジルは優れた薬剤であるが、さらに優れた効果を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤があれば、臨床における薬剤選択肢が広がり、より好ましいことは言うまでもない。

【0005】

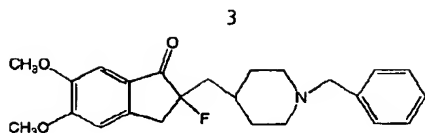
【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、より優れた効果を有し、かつ安全性もより高い薬剤を開発すべく、永年にわたって種々の化合物について鋭意研究を重ねてきた。その結果、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンまたはその薬理学的に許容される塩が、所期の目的を達することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】従って本発明の目的は、医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、より具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤として、各種老人性痴呆症としてさらに具体的にはアルツハイマー型老年痴呆の予防・治療・改善剤として有用な新規化合物、またその製造法を提供することにある。

【0007】ここで、本発明にかかる1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン(以下、本発明化合物)は、下記化学式で表される。

【0008】

【化2】



【0009】本発明化合物は分子内に不斉炭素原子1個を有し、光学活性体2種類およびラセミ体が存在するが、本発明においては特に限定されず、いずれもが含まれる。さらに無水物以外にも、水和物として存在することもあるが特に限定されない。

【0010】また本発明における薬理的に許容される塩とは、本発明化合物と付加塩を形成したものであれば限定されないが、具体的には例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの鉱酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩などの有機酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩を挙げることができる。これらの中でも塩酸塩、シュウ酸塩がより好ましい。

【0011】続いて、本発明化合物の一般的製法について詳述するが、これ以外の方法によっても製造可能である。

【0012】(1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンのフッ素化
例えば特開昭64-79,151号公報(EP-296,560-A1号公報)の実施例3,4に従って製造した1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンを、フッ素化することによって得ることができる。この場合一般的には、まず塩基と反応させ、次いでフッ素化剤と反応させることにより、好ましい結果が得られる。

【0013】ここで用いる塩基は強塩基が好ましく、具体的には例えばリチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム・*t*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができるが限定されない。

【0014】またフッ素化剤として具体的には、例えば *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド(NFSI, CAS登録番号:[133745-75-2])、3-シクロヘキシル-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2-ベンズイソチアゾール(CMIT-F, 同:[186806-24-6][196106-79-3])、2-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール 1,1-ジオキシド(CAS登録番号:[124170-23-6])、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(DAST, 同:[38078-09-0])、*N,N*-ジエチル-1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルアミン(石川試薬)、フッ化水素、テトラアルキルアンモニウムフルオリド、フッ化カリウム、フッ化セシウム、フッ化水素-ピリジン(オラー試薬)等を挙げることができる。これらの中でも、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミドあるいは3-シクロヘキシル-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2-ベンズイ

ソチアゾールがより好ましい。

【0015】ここで利用する溶媒は、上記強塩基あるいはフッ素化剤に対して不活性なものであれば限定されないが、具体的には例えばテトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME, エチレングリコールジメチルエーテル)、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキソラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、*n*-オクタン、石油エーテル等を挙げることができる。これらは単独でも2種類以上の混合物であってもよい。

【0016】なお、本発明化合物の光学活性体が必要な場合には、以下のいずれかの方法によって得ることができる。

(1) 光学活性なフッ素化剤を用いる。

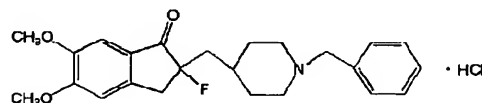
(2) ラセミ体を光学分割する。

【0017】続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明化合物の製造法がこれに限定されないことは言うまでもない。

20 【0018】実施例1 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【0019】

【化3】



30 【0020】以下の反応は窒素雰囲気で行った。1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.20g(0.53mmol)をテトラヒドロフラン(THF) 10mlに溶解し、-78°Cに冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.63ml(0.63mmol)を注入した。45分間かけて-78°Cから-20°Cまで昇温した後、再び-78°Cに冷却し、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド 0.25g(0.79mmol)のTHF 2ml溶液を注入した。-78°Cから徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液30mlを加え、酢酸エチル30mlにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlにて洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH-シリカゲル；塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 0.16gを得た。(収率；76%)

【0021】遊離体：

¹H-NMR(270MHz, C₆D₆)：δ(ppm) 1.35-1.70(6H, m), 1.84(2H, m), 2.14(1H, m), 2.79(2H, m), 2.86(1H, dd, J=13.5 Hz, J=17Hz), 3.03(1H, dd, J=17Hz, J=22Hz), 3.21(3H, s), 3.27(3H, s), 3.33(2H, s), 6.20(1H, s), 7.11-7.23(4H, m), 7.36(2H, d, J=7.1Hz)。

50 【0022】これを常法により塩酸塩とし、エタノール

／イソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

【0023】塩酸塩：

融点：170-172°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)： δ (ppm) 1.73-2.24(7H, m)、2.60-2.77(2H, m)、3.15-3.37(2H, m)、3.39-3.52(2H, m)、3.90(3H, s)、3.98(3H, s)、4.16(2H, d, $J=4.4\text{Hz}$)、6.82(1H, s)、7.14(1H, s)、7.40-7.50(3H, m)、7.58-7.65(2H, m)、12.10(1H, bs)。

ESI-MS： $m/z = 398$ (MH^+)。

【0024】最後に本発明化合物の医薬としての有用性を示すため、以下に薬理実験例を掲げる。

【0025】In vitroアセチルコリンエステラーゼ阻害作用

1) 方法

アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホジネートを用いて、Ellmanらの方法¹⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNB[5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)]を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色*

*産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。各被験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50%阻害濃度(IC_{50})として求めた。

¹⁾；Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M., (1961), Biochem. Pharmacol., 7, 88~95.

【0026】2) 被験化合物

以下の化合物を生理食塩水に溶解して用いた。

1：本発明化合物(塩酸塩)

10 2：塩酸ドネペジル

【0027】3) 結果

以下に実験結果を示す。

化合物	IC_{50} (nM)
1	1.3
2	6.7

上記結果から、本発明化合物が有する優れた効果が明らかである。

フロントページの続き

(72)発明者 小笹 貴史

茨城県筑波郡谷和原村絹の台6-18-7

(72)発明者 山西 嘉晴

茨城県龍ヶ崎市松葉3-2-4

(72)発明者 杉本 八郎

茨城県牛久市上柏田1-26-7

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF04
FF11

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 MA01
MA04 NA14 ZA16 ZC20